

BUKU AJAR METABOLISME GLUKOSA DAN KEMATIAN SEL

TANTANGAN BESAR DALAM KOMPLIKASI DIABETES

dr. Anditri Weningtyas, M.Biomed

dr. Lintang Widya Sishartami, M.Biomed

dr. Kiky Martha Ariesaka, M.Biomed



BUKU AJAR METABOLISME GLUKOSA DAN KEMATIAN SEL: TANTANGAN BESAR DALAM KOMPLIKASI DIABETES

dr. Anditri Weningtyas, M.Biomed
dr. Lintang Widya Sishartami, M.Biomed
dr. Kiky Martha Ariesaka, M.Biomed



BUKU AJAR

METABOLISME GLUKOSA DAN

KEMATIAN SEL: TANTANGAN BESAR

DALAM KOMPLIKASI DIABETES

Penulis:

dr. Anditri Weningtyas, M.Biomed
dr. Lintang Widya Sishartami, M.Biomed
dr. Kiky Martha Ariesaka, M.Biomed

Editor:

Syifa Ismayanti

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : April 2025

Hak Cipta 2025, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia

ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Rafflesia VI D.151

Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org

E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2025 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia

All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2025

; 18 x 25 cm

ISBN

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang

Hak Cipta Pasal 72

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulisan buku ajar ini yang berjudul “Metabolisme Glukosa dan Kematian Sel: Tantangan Besar dalam Komplikasi Diabetes” dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini disusun sebagai sumber referensi ilmiah dan bahan ajar yang diharapkan dapat memperkaya wawasan mahasiswa, peneliti, serta praktisi di bidang biomedis dan kedokteran molekuler, khususnya yang berkaitan dengan mekanisme patofisiologi komplikasi diabetes melitus.

Fenomena hiperglikemia kronis yang terjadi pada penderita diabetes tidak hanya memengaruhi metabolisme glukosa secara sistemik, tetapi juga memicu proses patologis pada tingkat seluler, termasuk stres oksidatif, peradangan kronis, dan kematian sel terprogram (apoptosis dan nekrosis). Proses ini menjadi fondasi dari berbagai komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular yang sering kali berujung pada gangguan organ yang serius.

Dalam buku ini, penulis mengangkat berbagai aspek penting dalam metabolisme glukosa serta jalur-jalur molekuler yang berperan dalam kematian sel. Pengetahuan ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan berbasis mekanisme molekuler.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung proses penulisan buku ini, baik secara langsung maupun tidak langsung. Semoga buku ajar ini dapat memberikan kontribusi positif bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan menjadi referensi yang bermanfaat di dunia akademik dan klinis.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk perbaikan di masa mendatang..

April 2025, Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Tujuan Penulisan Buku	5
 BAB I DASAR-DASAR METABOLISME GLUKOSA	 6
A. Proses Metabolisme Glukosa Normal	6
B. Gangguan Metabolisme pada Diabetes Mellitus	12
 BAB II APOPTOSIS DAN PERANANNYA DALAM DIABETES	 15
A. Definisi dan Mekanisme Apoptosis	15
B. Apoptosis pada Diabetes Mellitus	18
 BAB III INTERAKSI METABOLISME GLUKOSA DAN APOPTOSIS	 22
A. Hiperglikemia dan Stress Oksidatif	22
B. Peran Jalur Pentosa Fosfat dan Advanced Glycation End-Products (AGE)	26
 BAB IV KOMPLIKASI ORGAN AKIBAT INTERAKSI GLUKOSA DAN APOPTOSIS	 33
A. Komplikasi pada Sistem Kardiovaskular	33
B. Komplikasi pada Ginjal	37
C. Komplikasi pada Saraf	40
D. Komplikasi pada Retina	42
 BAB V PENDEKATAN TERAPEUTIK UNTUK MENCEGAH KEMATIAN SEL AKIBAT DIABETES	 46
A. Terapi Farmakologi	46
B. Terapi Non-Farmakologi	49
C. Potensi Pengobatan Masa Depan	52
 DAFTAR PUSTAKA	 60

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Glukosa adalah struktur 6-karbon dengan rumus kimia $C_6H_{12}O_6$. Karbohidrat merupakan sumber energi yang ada di mana-mana bagi setiap organisme di seluruh dunia dan penting untuk bahan bakar respirasi seluler aerobik dan anaerobik dalam bentuk molekul sederhana dan kompleks (Hantzidiamantis et al., 2024). Glukosa sering masuk ke dalam tubuh dalam bentuk isometrik seperti galaktosa dan fruktosa (monosakarida), laktosa dan sukrosa (disakarida), atau pati (polisakarida). Glukosa berlebih disimpan dalam tubuh sebagai glikogen, polimer glukosa, yang digunakan selama puasa. Selain itu, glukosa dapat diproduksi melalui glukoneogenesis, suatu proses yang melibatkan pemecahan lemak dan protein. Mengingat pentingnya karbohidrat dalam menjaga homeostasis, banyak sumber yang berkontribusi terhadap produksi glukosa (Yu et al., 2022).

Molekul gula bergerak melalui darah ke jaringan yang membutuhkan energi saat glukosa berada di dalam tubuh (Goyal and Raichle, 2018). Glukosa mengalami serangkaian reaksi biokimia, melepaskan energi sebagai adenosin trifosfat (ATP). ATP yang berasal dari proses-proses ini menjadi bahan bakar bagi hampir setiap proses yang membutuhkan energi dalam tubuh. Pada eukariota, sebagian besar energi berasal dari proses aerobik (membutuhkan oksigen), yang dimulai dengan molekul glukosa. Glukosa awalnya dipecah melalui proses anaerobik glikolisis, menghasilkan sejumlah ATP dan piruvat sebagai produk akhir. Dalam kondisi anaerobik, piruvat diubah menjadi laktat melalui reduksi. Sebaliknya, dalam kondisi aerobik, piruvat dapat memasuki siklus asam sitrat untuk menghasilkan pembawa elektron kaya energi yang menghasilkan ATP pada rantai transpor elektron (Hui et al., 2017).

Cadangan glukosa disimpan sebagai glikogen polimer pada manusia. Glikogen terdapat dalam konsentrasi tertinggi di hati dan jaringan otot. Pengaturan glikogen, dan dengan demikian glukosa, terutama dikendalikan oleh hormon peptida insulin dan glukagon. Hormon-hormon ini diproduksi di pulau Langerhans pankreas—glukagon dari sel- α dan insulin dari sel- β . Keseimbangan antara kedua hormon ini bergantung pada kondisi metabolisme tubuh, baik saat puasa atau saat kaya energi, dengan insulin dalam konsentrasi yang lebih tinggi selama kondisi kaya energi dan glukagon selama puasa. Melalui kaskade pensinyalan yang diatur oleh hormon-hormon ini, glikogen dikatabolisme, membebaskan glukosa yang dipromosikan oleh glukagon selama puasa, atau disintesis, selanjutnya mengonsumsi kelebihan glukosa yang difasilitasi oleh insulin selama masa-masa kelimpahan energi. Insulin dan glukagon, di antara hormon-hormon lainnya, juga mengendalikan transportasi glukosa masuk dan

keluar sel dengan mengubah ekspresi transporter glukosa tipe 4 (GLUT-4) (Daghlas and Mohiuddin, 2023; Gurung et al., 2024).

Beberapa transporter glukosa terdapat dalam tubuh manusia, dengan ekspresi diferensial yang bervariasi menurut jenis jaringan. Transporter ini dibedakan menjadi 2 kategori utama—transporter yang bergantung pada natrium (SGLT) dan transporter yang tidak bergantung pada natrium (GLUT). SGLT bergantung pada transpor aktif natrium melintasi membran sel, yang kemudian berdifusi menuruni gradien konsentrasi bersama dengan molekul glukosa, yang dikenal sebagai transpor aktif sekunder. Transporter yang tidak bergantung pada natrium tidak bergantung pada natrium dan mengangkut glukosa menggunakan difusi terfasilitasi. Dari transporter yang tidak bergantung pada natrium, hanya ekspresi GLUT4 yang dipengaruhi oleh insulin dan glukagon (Hantzidiamantis et al., 2024). Produk akhir pencernaan karbohidrat di saluran pencernaan sebagian besar adalah glukosa, fruktosa, dan galaktosa, dengan glukosa yang menyusun 80% dari produk akhir. Setelah penyerapan dari saluran pencernaan, sebagian besar fruktosa dan hampir semua galaktosa dengan cepat diubah menjadi glukosa di hati. Oleh karena itu, hanya sejumlah kecil fruktosa dan galaktosa yang ada dalam darah. Dengan demikian, glukosa adalah jalur umum terakhir untuk mengangkut semua karbohidrat ke sel-sel jaringan. Di sel-sel hati, enzim yang tepat tersedia untuk mendorong interkonversi di antara monosakarida glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Dinamika enzim sedemikian rupa sehingga ketika hati melepaskan monosakarida, produk akhir selalu glukosa. Alasannya adalah bahwa hepatosit mengandung sejumlah besar glukosa fosfatase. Glukosa-6-fosfat dapat dipecah menjadi glukosa dan fosfat, dan glukosa diangkut melalui membran sel hati dan kembali ke dalam darah (Srichaikul and Jenkins, 2022).

Metabolisme glukosa melibatkan beberapa proses, termasuk glikolisis, glukoneogenesis, glikogenolisis, dan glikogenesis. Glikolisis di hati adalah proses yang melibatkan berbagai enzim yang mendorong katabolisme glukosa dalam sel. Salah satu enzim, khususnya, glukokinase, memungkinkan hati untuk merasakan kadar glukosa serum dan memanfaatkan glukosa ketika kadar glukosa serum meningkat, misalnya, setelah makan. Selama periode puasa, ketika tidak ada konsumsi glukosa, misalnya, pada malam hari saat tidur, glukoneogenesis terjadi. Glukoneogenesis terjadi ketika ada sintesis glukosa dari komponen non-karbohidrat dalam mitokondria sel hati. Selain itu, selama periode puasa, pankreas mengeluarkan glukagon, yang memulai glikogenolisis. Dalam glikogenolisis, glikogen, bentuk glukosa yang tersimpan, dilepaskan sebagai glukosa. Proses sintesis glikogen disebut glikogenesis dan terjadi ketika karbohidrat berlebih ada di hati (Han et al., 2016).

Toleransi glukosa diatur dengan siklus sirkadian. Di pagi hari, manusia biasanya memiliki toleransi glukosa puncak untuk metabolisme. Sore dan malam hari merupakan waktu yang tepat untuk toleransi glukosa oral. Waktu yang tepat ini kemungkinan terjadi karena sel-sel beta pankreas juga paling responsif di pagi hari—demikian pula, komponen penyimpanan glikogen mencapai puncaknya di malam hari. Jaringan adiposa paling sensitif terhadap insulin di sore hari. Waktu yang bervariasi untuk penggunaan bahan bakar sepanjang hari membentuk siklus metabolisme glukosa (Poggiogalle et al., 2018).

Glikolisis adalah proses terpenting dalam melepaskan energi dari glukosa, yang produk akhirnya adalah dua molekul asam piruvat. Glikolisis terjadi dalam 10 reaksi kimia berturut-turut, yang menghasilkan perolehan bersih dua molekul ATP dari satu molekul glukosa. Efisiensi keseluruhan untuk pembentukan ATP hanya sekitar empat puluh tiga persen, dengan 57 persen sisanya hilang dalam bentuk panas. Langkah selanjutnya adalah konversi asam piruvat menjadi asetil koenzim A. Reaksi ini memanfaatkan koenzim A, melepaskan dua molekul karbon dioksida dan empat atom hidrogen. Tidak ada ATP yang terbentuk pada tahap ini, tetapi empat atom hidrogen yang dilepaskan berpartisipasi dalam fosforilasi oksidatif, yang kemudian melepaskan enam molekul ATP. Langkah selanjutnya adalah pemecahan asetil koenzim A dan pelepasan energi dalam bentuk ATP dalam siklus Krebs atau siklus asam trikarboksilat, yang terjadi di sitoplasma mitokondria (Tozzi et al., 2020).

Metabolisme glukosa yang buruk akan menyebabkan diabetes mellitus (DM). DM adalah penyakit yang disebabkan oleh kurangnya kontrol kadar glukosa darah. Penyakit ini memiliki banyak subklasifikasi, termasuk tipe 1, tipe 2, diabetes pada usia muda (MODY), diabetes gestasional, diabetes neonatal, dan diabetes akibat steroid. DM tipe 1 dan 2 adalah sub tipe utama, masing-masing dengan patofisiologi, presentasi, dan penanganan yang berbeda, tetapi keduanya berpotensi menyebabkan hiperglikemia.

Pada pulau Langerhans di pankreas, terdapat dua subkelas utama sel endokrin yaitu sel beta penghasil insulin dan sel alfa penghasil glukagon. Sel beta dan alfa terus-menerus mengubah kadar sekresi hormon berdasarkan lingkungan glukosa. Tanpa keseimbangan antara insulin dan glukagon, kadar glukosa menjadi tidak seimbang. Dalam kasus DM, insulin tidak ada dan/atau memiliki aksi yang terganggu (resistensi insulin), dan dengan demikian menyebabkan hiperglikemia. DM tipe 1 (T1DM) ditandai dengan kerusakan sel beta di pankreas, biasanya sekunder akibat proses autoimun. Hasilnya adalah kerusakan sel beta secara absolut, dan akibatnya, insulin tidak ada atau sangat rendah. Adapun DM tipe 2 (T2DM) melibatkan onset yang lebih berbahaya di mana ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin menyebabkan defisit fungsional insulin. Resistensi insulin bersifat multifaktorial tetapi umumnya berkembang

akibat obesitas dan penuaan (Sapra and Bhandari, 2023). Latar belakang genetik untuk kedua jenis tersebut sangat penting sebagai faktor risiko. Seiring dengan semakin banyaknya penelitian tentang genom manusia, ditemukan berbagai lokus yang menimbulkan risiko DM. Polimorfisme diketahui memengaruhi risiko T1DM, termasuk kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) dan antigen leukosit manusia (HLA) (Rajaei et al., 2019). T2DM melibatkan interaksi yang lebih kompleks antara genetika dan gaya hidup. Ada bukti jelas yang menunjukkan bahwa T2DM memiliki profil keturunan yang lebih kuat dibandingkan dengan T1DM. Mayoritas pasien dengan penyakit ini memiliki setidaknya satu orang tua dengan T2DM (Sapra and Bhandari, 2023).

MODY adalah kelainan heterogen yang diidentifikasi oleh diabetes yang tidak tergantung insulin yang didiagnosis pada usia muda (biasanya di bawah 25 tahun). Ini membawa transmisi dominan autosomal dan tidak melibatkan autoantibodi seperti pada T1DM. Beberapa gen memiliki implikasi dalam penyakit ini, termasuk mutasi pada faktor nuklir hepatosit-1-alfa (HNF1A) dan gen glukokinase (GCK), yang terjadi pada 52 hingga 65 dan 15 hingga 32 persen kasus MODY, masing-masing. Genetika penyakit ini masih belum jelas karena beberapa pasien memiliki mutasi tetapi tidak pernah mengembangkan penyakit, dan yang lain akan mengembangkan gejala klinis MODY tetapi tidak memiliki mutasi yang dapat diidentifikasi (Shields et al., 2010).

Adapun Diabetes gestasional pada dasarnya adalah diabetes yang bermanifestasi selama kehamilan. Masih belum diketahui mengapa itu berkembang; Namun, beberapa pihak berspekulasi bahwa antigen HLA mungkin berperan, khususnya HLA DR2, 3, dan 4. Proinsulin yang berlebihan juga dianggap berperan dalam diabetes gestasional, dan beberapa pihak berpendapat bahwa proinsulin dapat menyebabkan stres sel beta. Pihak lain percaya bahwa konsentrasi tinggi hormon seperti progesteron, kortisol, prolaktin, laktogen plasenta manusia, dan estrogen dapat memengaruhi fungsi sel beta dan sensitivitas insulin perifer (Sapra and Bhandari, 2023).

Secara global, 1 dari 11 orang dewasa menderita DM (90% menderita T2DM). Timbulnya T1DM secara bertahap meningkat sejak lahir dan mencapai puncaknya pada usia 4 hingga 6 tahun dan kemudian lagi pada usia 10 hingga 14 tahun. Sekitar 45% anak-anak mengalaminya sebelum usia sepuluh tahun. Prevalensi pada orang di bawah usia 20 tahun adalah sekitar 2,3 per 1000. Angka kejadian T1DM juga terus meningkat di seluruh dunia. Di Eropa, Australia, dan Timur Tengah, angkanya meningkat 2% hingga 5% setiap tahunnya (Sapra and Bhandari, 2023). Adapun onset T2DM biasanya terjadi di kemudian hari, meskipun obesitas pada remaja telah menyebabkan peningkatan T2DM pada populasi yang lebih muda. T2DM memiliki prevalensi sekitar 9% dari total

populasi Amerika Serikat, tetapi sekitar 25% terjadi pada mereka yang berusia di atas 65 tahun (Zheng et al., 2018).

Terlepas dari jenis diabetes tertentu, apabila tidak ditangani dengan baik maka akan menimbulkan berbagai komplikasi. Komplikasi yang terjadi melibatkan masalah mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropatik. Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular bervariasi menurut derajat dan durasi diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dan mencakup nefropati, retinopati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular, terutama jika dikaitkan dengan penyakit penyerta lainnya seperti dislipidemia dan hipertensi (Yamazaki et al., 2018). Sekitar dua pertiga dari penderita DM akan meninggal karena infark miokard atau stroke. Pada T2DM, glukosa puasa lebih dari 100 mg/dL secara signifikan berkontribusi terhadap risiko penyakit kardiovaskular (S et al., 2011). Oleh karena itu, diagnosis dini dan tatalaksana yang tepat pada penyakit DM dapat membantu untuk memberikan luaran yang baik pada pasien DM, sehingga buku ini dibuat sebagai bahan bacaan mengenai glukosa dan DM mulai dari definisi, metabolisme, hingga seluk beluk mengenai DM.

B. Tujuan Penulisan Buku

Buku ini dibuat untuk mengedukasi mengenai hubungan antara metabolisme glukosa dan apoptosis, serta memberikan wawasan ilmiah mengenai perkembangan terapi DM.

BAB I

DASAR-DASAR METABOLISME GLUKOSA

A. Proses Metabolisme Glukosa Normal

Sebagai bagian dari metabolisme glukosa normal, Glikolisis adalah jalur metabolisme dan sumber energi anaerobik yang telah berevolusi di hampir semua jenis organisme. Nama lain untuk proses ini adalah jalur Embden-Meyerhof, untuk menghormati kontributor utama terhadap penemuan dan pemahamannya (Akram, 2013). Meskipun tidak memerlukan oksigen, oleh karena itu tujuannya dalam respirasi anaerobik, ini juga merupakan langkah pertama dalam respirasi seluler. Proses ini memerlukan oksidasi molekul glukosa, bahan bakar organik paling penting pada tumbuhan, mikroba, dan hewan. Sebagian besar sel lebih menyukai glukosa (meskipun ada pengecualian, seperti bakteri asam asetat yang lebih menyukai etanol). Dalam glikolisis, 2 molekul ATP dikonsumsi, menghasilkan 4 ATP, 2 NADH, dan 2 piruvat per molekul glukosa. Piruvat dapat digunakan dalam siklus asam sitrat atau berfungsi sebagai prekursor untuk reaksi lainnya (Chaudhry and Varacallo, 2023; Matschinsky and Wilson, 2019). Glikolisis pada akhirnya memecah glukosa menjadi dua molekul piruvat. Glikolisis dapat dianggap memiliki dua fase yang terjadi di sitosol sel. Fase pertama adalah fase "investasi" karena menggunakan dua molekul ATP, dan fase kedua adalah fase "hasil". Semua reaksi ini dikatalisis oleh enzimnya sendiri, dengan fosfofruktokinase menjadi yang paling penting untuk regulasi karena mengendalikan kecepatan glikolisis (Akram, 2013).

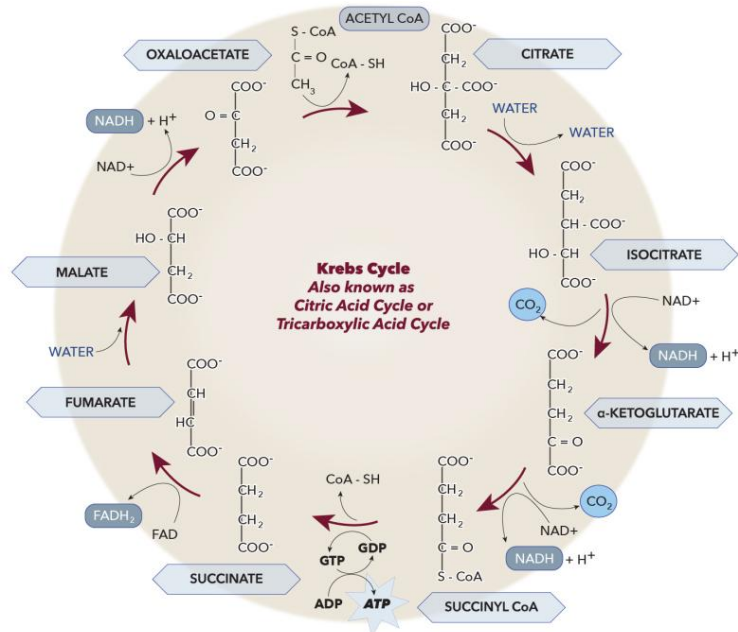
Glikolisis terjadi dalam keadaan aerobik dan anaerobik. Dalam kondisi aerobik, piruvat memasuki siklus asam sitrat dan mengalami fosforilasi oksidatif yang menghasilkan produksi bersih 32 molekul ATP. Dalam kondisi anaerobik, piruvat diubah menjadi laktat melalui glikolisis anaerobik. Respirasi anaerobik menghasilkan produksi 2 molekul ATP (Granchi et al., 2010). Glukosa adalah gula heksosa, yang berarti merupakan monosakarida dengan enam atom karbon dan enam atom oksigen. Karbon pertama memiliki gugus aldehida yang melekat, dan lima karbon lainnya masing-masing memiliki satu gugus hidroksil. Selama glikolisis, glukosa akhirnya terurai menjadi piruvat dan energi; total 2 ATP diperoleh dalam proses tersebut ($\text{Glukosa} + 2 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ Pi} \rightarrow 2 \text{ Piruvat} + 2 \text{ NADH} + 2 \text{ H}^+ + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$). Gugus hidroksil memungkinkan terjadinya fosforilasi. Bentuk spesifik glukosa yang digunakan dalam glikolisis adalah glukosa 6-fosfat (Chaudhry and Varacallo, 2023).

Glikolisis terjadi di sitosol sel. Dalam kondisi aerobik, piruvat yang berasal dari glukosa akan memasuki mitokondria untuk menjalani fosforilasi oksidatif. Kondisi anaerobik menyebabkan piruvat tetap berada di sitoplasma dan diubah menjadi laktat oleh enzim laktat dehidrogenase (Granchi et al., 2010). Glukosa pertama-tama diubah menjadi glukosa-6-fosfat oleh heksokinase atau glukokinase, menggunakan ATP dan gugus fosfat. Glukokinase adalah subtype heksokinase yang ditemukan pada manusia. Glukokinase memiliki afinitas yang berkurang terhadap glukosa dan hanya ditemukan di pankreas dan hati, sedangkan heksokinase terdapat di semua sel. Glukosa 6-fosfat kemudian diubah menjadi fruktosa-6-fosfat, suatu isomer, oleh fosfoglukosa isomerase. Fosfofruktosa-kinase kemudian menghasilkan fruktosa-1,6-bisfosfat, menggunakan molekul ATP lainnya. Dihidroksiaseton fosfat (DHAP) dan gliseraldehida 3-fosfat kemudian dibuat dari fruktosa-1,6-bisfosfat oleh fruktosa bisfosfat aldolase. DHAP akan diubah menjadi gliseraldehida-3-fosfat oleh triosa fosfat isomerase, di mana sekarang dua molekul gliseraldehida-3-fosfat akan terus menyusuri jalur yang sama. Gliseraldehid-3-fosfat akan teroksidasi dalam reaksi eksergonik menjadi 1,3-bisfosfoglisarat, mereduksi molekul NAD^+ menjadi NADH dan H^+ . 1,3-bisfosfoglisarat kemudian akan berubah menjadi 3-fosfoglisarat dengan bantuan kinase fosfoglisarat, bersamaan dengan produksi molekul ATP pertama dari glikolisis. 3-fosfoglisarat kemudian akan diubah, dengan bantuan mutase fosfoglisarat, menjadi 2-fosfoglisarat. Dengan pelepasan satu molekul H_2O , Enolase akan membuat fosfoenolpiruvat (PEP) dari 2-fosfoglisarat. Karena keadaan PEP yang tidak stabil, piruvat kinase akan memfasilitasi hilangnya gugus fosfat untuk membuat ATP kedua dalam glikolisis. Dengan demikian, PEP kemudian akan mengalami konversi menjadi piruvat (Lenzen, 2014; Xiong et al., 2011).

Glikolisis terjadi di sitosol sel. Glikolisis adalah jalur metabolisme yang menghasilkan ATP tanpa menggunakan oksigen, tetapi dapat terjadi dengan adanya oksigen. Pada sel yang menggunakan respirasi aerobik sebagai sumber energi utama, piruvat yang terbentuk dari jalur tersebut dapat digunakan dalam siklus asam sitrat dan mengalami fosforilasi oksidatif untuk mengalami oksidasi menjadi karbon dioksida dan air. Bahkan jika sel terutama menggunakan fosforilasi oksidatif, glikolisis dapat berfungsi sebagai cadangan energi darurat atau sebagai langkah persiapan sebelum fosforilasi oksidatif. Pada jaringan yang sangat oksidatif, seperti jantung, produksi piruvat sangat penting untuk sintesis asetil-CoA dan sintesis L-malat. Ia berfungsi sebagai prekursor bagi banyak molekul, seperti laktat, alanin, dan oksaloasetat. Glikolisis mendahului fermentasi asam laktat; piruvat yang dibuat dalam proses pertama berfungsi sebagai prasyarat untuk laktat yang dibuat dalam proses kedua. Fermentasi asam laktat merupakan sumber utama ATP dalam jaringan hewan dengan kebutuhan

metabolisme rendah dan sedikit atau tidak ada mitokondria. Dalam eritrosit, fermentasi asam laktat merupakan satu-satunya sumber ATP, karena mereka tidak memiliki mitokondria dan sel darah merah dewasa memiliki sedikit kebutuhan untuk ATP. Bagian tubuh lain yang bergantung sepenuhnya atau hampir sepenuhnya pada glikolisis anaerobik adalah lensa mata, yang tidak memiliki mitokondria, karena keberadaan mereka akan menyebabkan hamburan cahaya. Meskipun otot rangka lebih suka mengkatalisis glukosa menjadi karbon dioksida dan air selama latihan berat ketika oksigen tidak memadai, otot secara bersamaan menjalani glikolisis anaerobik dan fosforilasi oksidatif (Lenzen, 2014).

Selain itu, siklus asam trikarboksilat (TCA), yang juga dikenal sebagai siklus Krebs atau siklus asam sitrat, merupakan pusat metabolisme sel yang penting (gambar 1). Siklus ini terdiri dari 8 enzim dalam matriks mitokondria kecuali suksinat dehidrogenase yang merupakan enzim outlier, yang terkait dengan rantai pernapasan pada membran mitokondria bagian dalam. Siklus ini merupakan gerbang bagi metabolisme aerobik bagi molekul yang dapat diubah menjadi gugus asetil atau asam dikarboksilat. Pengaturan siklus TCA terjadi pada 3 titik berbeda, termasuk enzim berikut: sitrat sintase, isositrat dehidrogenase, dan alfa-ketoglutarat dehidrogenase. Siklus ini juga berperan dalam mengisi kembali prekursor untuk bentuk penyimpanan bahan bakar seperti asam amino dan kolesterol (Cavalcanti et al., 2014).



Gambar 1. Siklus Krebs (Alabduladhem and Bordoni, 2022).

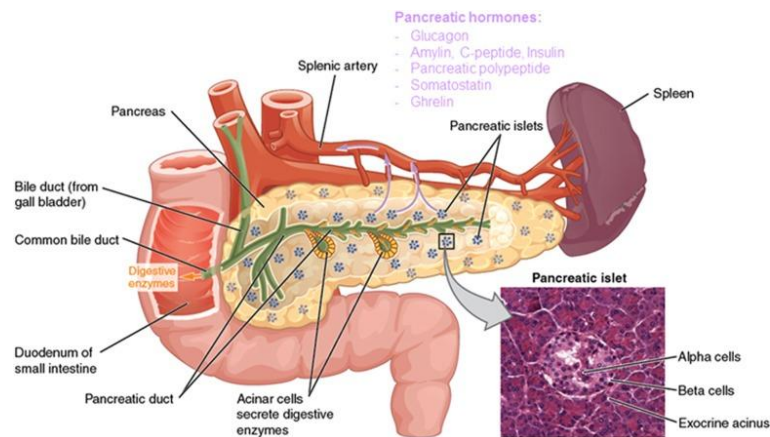
Siklus Krebs tidak hanya membutuhkan oksigen; elemen ini diperlukan untuk tahap terakhir respirasi seluler aerobik, fosforilasi oksidatif. Molekul organik yang mengandung energi (karbohidrat, lipid, protein) dipecah dalam reaksi sebelumnya. Sebelum memasuki siklus Krebs, molekul tersebut berubah menjadi asetil-KoA, molekul yang dibentuk oleh gugus asetil ($\text{CH}_3\text{CO}-$) dan pengangkut asil yang disebut koenzim A. Namun, sumber asetil-KoA yang disukai tetap glikolisis. Gugus asetil kemudian dioksidasi, dan energi yang diperoleh mensintesis ATP bekerja sama dengan fosforilasi oksidatif. Pada eukariota, reaksi siklus Krebs terjadi dalam matriks mitokondria, larutan padat yang mengelilingi puncak mitokondria: selain air, matriks tersebut mengandung semua enzim yang diperlukan untuk reaksi biokimia siklus, koenzim, dan fosfat. Ketersediaan substrat NAD^+ dan FAD mengendalikan dan mengatur siklus Krebs, sementara konsentrasi tinggi NADH menghambatnya (Alabduladhem and Bordoni, 2022).

Metabolisme glukosa terjadi di sitosol tanpa memerlukan oksigen melalui proses yang disebut glikolisis. Glikolisis menghasilkan sejumlah kecil ATP dan senyawa 3 karbon, piruvat. Setelah piruvat diangkut ke mitokondria, kompleks piruvat dehidrogenase (PDC) memfasilitasi konversi piruvat menjadi asetil-KoA dan CO_2 . Setiap molekul asetil-KoA yang memasuki siklus TCA menghasilkan 12 molekul ATP. (PDC) memiliki 3 subunit protein dan membutuhkan 5 kofaktor untuk fungsi enzimatisnya. Kebutuhan kofaktor memastikan kemampuan kompleks untuk diatur. Pada kadar gula darah tinggi, sebagian besar asetil-KoA berasal dari glukosa, khususnya piruvat. Namun, dalam keadaan kelaparan atau puasa, beta-oksidasi berkontribusi pada produksi asetil-KoA. Asetil-KoA mengalami oksidasi menjadi CO_2 dalam 8 langkah, dan energi yang dihasilkan dari reaksi ini disimpan dalam $\text{NADH}+\text{H}^+$, FADH_2 , dan GTP. $\text{NADH}+\text{H}^+$ dan FADH_2 kemudian teroksidasi dalam rantai transpor elektron (rantai pernapasan mitokondria), yang berakhir pada sintesis ATP.[2] Yang diperantarai dari siklus TCA adalah prekursor untuk proses katabolik dan anabolik. Ini menghubungkan beberapa proses metabolisme (misalnya, glikolisis, glukoneogenesis, ketogenesis, lipogenesis) (Alabduladhem and Bordoni, 2022). Ketiga mekanisme ini mengatur aktivitas kompleks piruvat dehidrogenase (PDC): modifikasi kovalen menjadi bentuk utama regulasi, regulasi alosterik, dan regulasi transkripsi. Modifikasi kovalen terjadi ketika subunit PDC pertama, piruvat dekarboksilase, difosforilasi. Fosforilasi ini menurunkan aktivitas PDC dan meningkatkan ADP atau piruvat (menandakan kebutuhan akan lebih banyak asetil-CoA dalam siklus TCA, yang menurunkan regulasi PDC). Ion kalsium meningkatkan aktivitas fosfatase; fosfatase, pada gilirannya, mendefosforilasi PDC, membuatnya aktif. Regulasi alosterik PDC memerlukan mekanisme langsung aktivasi substrat atau penghambatan produk. Misalnya, ketika asetil-CoA dari E2 atau NADH dari E3 berlebih, produk ini menghambat PDC secara langsung. Sebaliknya, peningkatan

CoASH (prekursor asetil-CoA) atau NAD⁺ secara langsung mengaktifkan PDC. Jenis terakhir dari pengaturan aktivitas PDC adalah pengaturan transkripsi, yang bergantung pada jumlah enzim yang diproduksi dalam kondisi puasa dan makan. Dalam keadaan makan, produksi enzim meningkat karena pengaruh insulin, tetapi berkurang dalam keadaan puasa (Haddad and Mohiuddin, 2023). Siklus Krebs juga penting selama perkembangan. Misalnya, energi yang diperoleh dari jalur metabolisme ini penting untuk pertumbuhan sistem endotel yang memadai, yang memandu pembentukan pembuluh darah dan limfatik. Jika berbagai fase siklus Krebs tidak ada pada masa janin, jantung bayi mungkin mengalami masalah saat lahir. Perubahan siklus tersebut menyebabkan peningkatan kortisol, yang mengubah metabolisme plasenta dan perkembangan janin, termasuk fungsi jantung anak di masa depan yang benar. Perubahan ini dapat menyebabkan kematian (Alabduladhem and Bordoni, 2022).

Untuk memastikan fungsi tubuh yang normal, tubuh manusia bergantung pada kontrol ketat kadar glukosa darahnya. Hal ini dicapai melalui jaringan yang sangat canggih dari berbagai hormon dan neuropeptida yang dilepaskan terutama dari otak, pankreas, hati, usus, serta jaringan adiposa dan otot. Dalam jaringan ini, pankreas merupakan pemain kunci dengan mengeluarkan hormon penurun gula darah insulin dan lawannya glukagon. Namun, gangguan dalam interaksi hormon dan peptida yang terlibat dapat menyebabkan gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (T2DM) yang prevalensinya, komorbiditas, dan biaya medisnya meningkat secara dramatis. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengungkap dan memahami mekanisme yang mendasari berbagai interaksi untuk meningkatkan terapi dan obat anti-diabetes yang ada di satu sisi dan untuk mengembangkan pendekatan terapi baru di sisi lain (Röder et al., 2016).

Untuk memastikan fungsi tubuh yang normal, tubuh manusia bergantung pada kontrol ketat kadar glukosa darahnya. Hal ini dicapai melalui jaringan yang sangat canggih dari berbagai hormon dan neuropeptida yang tersisa terutama dari otak, pankreas, hati, usus, serta jaringan adiposa dan otot. Dalam jaringan ini, pankreas merupakan pemain kunci dengan mengeluarkan hormon pembentuk gula darah insulin dan lawannya glukagon. Namun gangguan interaksi hormon dan peptida yang terlibat dapat menyebabkan gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (T2DM) yang prevalensinya, komorbiditas, dan biaya medisnya meningkat secara dramatis. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengungkap dan memahami mekanisme yang mendasari berbagai interaksi untuk meningkatkan terapi dan obat anti-diabetes yang ada di satu sisi dan untuk mengembangkan pendekatan terapi baru di sisi lain (Gambar 2).

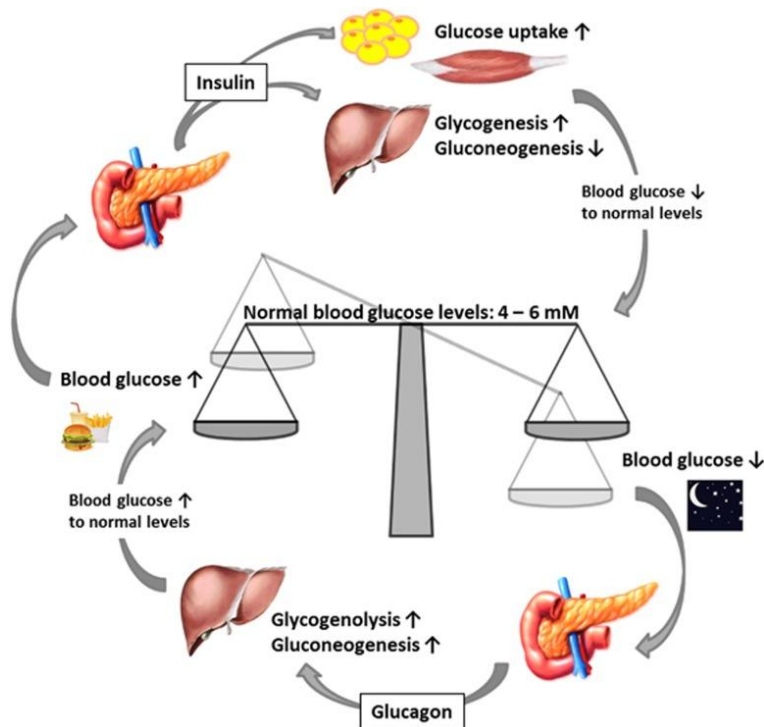


Gambar 2. Struktur Anatomi dari Pankreas

Terdapat lima jenis sel berbeda yang melepaskan berbagai hormon dari sistem endokrin: sel- α penghasil glukagon, yang mewakili 15–20% dari total sel pulau; sel- β penghasil amilin, C-peptida, dan insulin, yang mencakup 65–80% dari total sel; sel- γ penghasil polipeptida pankreas (PP), yang mencakup 3–5% dari total sel pulau; sel- δ penghasil somatostatin, yang mencakup 3–10% dari total sel; dan sel- ϵ penghasil ghrelin, yang mencakup <1% dari total sel pulau. Masing-masing hormon memiliki fungsi yang berbeda. Glukagon meningkatkan kadar glukosa darah, sedangkan insulin menurunkannya. Somatostatin menghambat pelepasan glukagon dan insulin, sedangkan PP mengatur aktivitas sekresi eksokrin dan endokrin pankreas. Secara keseluruhan, hormon-hormon ini mengatur homeostasis glukosa pada vertebrata, seperti yang dijelaskan lebih rinci di bawah ini. Meskipun pulau-pulau tersebut memiliki komposisi seluler yang sama di antara spesies yang berbeda, yaitu manusia, tikus, dan mencit, arsitektur selnya sangat berbeda. Meskipun pulau-pulau pada hewan pengerat terutama terdiri dari sel- β yang terletak di bagian tengah dengan jenis sel lain di bagian tepi, pulau-pulau manusia menunjukkan sel- α dan β yang saling berhubungan (Röder et al., 2016).

Melalui berbagai hormonnya, khususnya glukagon dan insulin, pankreas mempertahankan kadar glukosa darah dalam kisaran yang sangat sempit yaitu 4–6 mM. Pelestarian ini dilakukan melalui tindakan glukagon dan insulin yang berlawanan dan seimbang, yang disebut sebagai homeostasis glukosa. Selama tidur atau di antara waktu makan, ketika kadar glukosa darah rendah, glukagon dilepaskan dari sel- α untuk mendorong glikogenolisis hati. Selain itu, glukagon mendorong glukoneogenesis hati dan ginjal untuk meningkatkan kadar glukosa darah endogen selama puasa yang berkepanjangan. Sebaliknya, sekresi insulin dari sel- β dirangsang oleh peningkatan kadar glukosa eksogen, seperti yang terjadi setelah makan. Setelah berlabuh ke reseptornya di otot dan jaringan adiposa, insulin memungkinkan penyerapan glukosa yang bergantung pada

insulin ke dalam jaringan ini dan dengan demikian menurunkan kadar glukosa darah dengan membuang glukosa eksogen dari aliran darah (gambar 3) (Röder et al., 2016).



Gambar 3. Pemeliharaan kadar glukosa darah oleh glukagon dan insulin (Röder et al., 2016).

Lebih jauh lagi, insulin mendorong glikogenesis, lipogenesis, dan penggabungan asam amino ke dalam protein. Dengan demikian, ia merupakan hormon anabolik, yang berkebalikan dengan aktivitas katabolik glucagon (Röder et al., 2016).

B. Gangguan Metabolisme pada Diabetes Mellitus

Resistensi insulin diidentifikasi sebagai respons biologis yang terganggu dari jaringan target terhadap stimulasi insulin. Semua jaringan dengan reseptor insulin dapat menjadi resisten terhadap insulin, tetapi jaringan yang terutama mendorong resistensi insulin adalah hati, otot rangka, dan jaringan adiposa. Resistensi insulin mengganggu pembuangan glukosa, yang mengakibatkan peningkatan kompensasi dalam produksi insulin sel beta dan hiperinsulinemia. Penelitian terkini telah memperdebatkan apakah hiperinsulinemia mendahului resistensi insulin, karena hiperinsulinemia sendiri merupakan pendorong resistensi insulin. Konsep ini mungkin bernilai secara klinis, menunjukkan bahwa hiperinsulinemia yang terkait dengan asupan kalori berlebih dapat mendorong disfungsi metabolik yang terkait dengan resistensi insulin. Konsekuensi

metabolik dari resistensi insulin meliputi hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, hiperurisemia, peningkatan penanda inflamasi, disfungsi endotel, dan keadaan protrombotik. Perkembangan resistensi insulin dapat menyebabkan sindrom metabolik, penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD), dan diabetes tipe 2 (Brown et al., 2019; Deacon, 2019; Nolan and Prentki, 2019). Resistensi insulin terutama merupakan kondisi yang didapat terkait dengan kelebihan lemak tubuh, meskipun penyebab genetik juga teridentifikasi. Definisi klinis resistensi insulin masih sulit dipahami, karena tidak ada tes yang diterima secara umum untuk resistensi insulin. Secara klinis, resistensi insulin dikenali melalui konsekuensi metabolik yang terkait dengan resistensi insulin seperti yang dijelaskan dalam sindrom metabolik dan sindrom resistensi insulin (Hossan et al., 2019).

Konsekuensi utama dari resistensi insulin adalah diabetes tipe 2 (T2D). Resistensi insulin diperkirakan mendahului perkembangan T2D selama 10 hingga 15 tahun. Perkembangan resistensi insulin biasanya mengakibatkan gangguan pembuangan glukosa ke jaringan yang resisten terhadap insulin, terutama otot rangka. Akibatnya, jika terjadi konsumsi kalori berlebih, lebih banyak insulin diperlukan untuk menyalurkan glukosa ke jaringan ini. Hiperinsulinemia yang dihasilkan selanjutnya berkontribusi terhadap resistensi insulin. Lingkaran setan ini berlanjut hingga aktivitas sel beta pankreas tidak dapat lagi memenuhi permintaan insulin yang disebabkan oleh resistensi insulin, yang mengakibatkan hiperglikemia. Dengan ketidaksesuaian yang berkelanjutan antara permintaan insulin dan produksi insulin, kadar glikemik meningkat ke tingkat yang konsisten dengan T2D. Kenaikan berat badan biasanya terjadi bersamaan dengan hiperinsulinemia tetapi mungkin lebih terkait dengan kelebihan kalori kronis daripada hiperinsulinemia. Efek anabolik insulin berkurang saat jaringan menjadi lebih resisten terhadap insulin, dan kenaikan berat badan akhirnya melambat (Courtney and Olefsky, 2023).

Selain itu, peran hiperglikemia kronis terhadap komplikasi dari DM juga merupakan topik yang penting. Istilah "hiperglikemia" berasal dari bahasa Yunani hyper (tinggi) + glykys (manis/gula) + haima (darah). Hiperglikemia adalah kadar glukosa darah lebih dari 125 mg/dL saat berpuasa dan lebih dari 180 mg/dL 2 jam setelah makan. Seorang pasien memiliki gangguan toleransi glukosa, atau pradiabetes, dengan kadar glukosa plasma puasa 100 mg/dL hingga 125 mg/dL. Seorang pasien disebut diabetes jika kadar glukosa darah puasa lebih dari 125 mg/dL (Villegas-Valverde et al., 2018). Jika hiperglikemia tidak diobati, kondisi ini dapat menyebabkan banyak komplikasi serius yang mengancam jiwa, termasuk kerusakan pada mata, ginjal, saraf, jantung, dan sistem pembuluh darah perifer. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengelola hiperglikemia secara efektif dan efisien guna mencegah komplikasi penyakit dan meningkatkan hasil pengobatan pasien (Murray and Bhatia, 2023).

Komplikasi hiperglikemia yang tidak diobati atau tidak terkontrol dalam jangka waktu lama meliputi:

1. Komplikasi Mikrovaskular

- Retinopati
- Nefropati
- Neuropati

2. Komplikasi Makrovaskular

- Penyakit arteri koroner
- Penyakit serebrovaskular
- Penyakit pembuluh darah perifer

Pasien dengan diabetes lebih rentan mengalami depresi dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes. Hal ini lebih sering terjadi pada pasien diabetes yang baru didiagnosis dan pasien muda karena perubahan gaya hidup yang signifikan yang diperlukan (Yayan et al., 2019).

BAB II

APOPTOSIS DAN PERANANNYA DALAM DIABETES

A. Definisi dan Mekanisme Apoptosis

Pertama kali diidentifikasi pada tahun 1970-an, apoptosis dianggap sejajar dengan mitosis. Bertahun-tahun kemudian, apoptosis didefinisikan sebagai kematian sel yang bergantung pada ATP, dimediasi oleh enzim, dan diprogram secara genetik yang tidak lagi diperlukan atau menimbulkan ancaman bagi organisme. Apoptosis terjadi ketika sitoskeleton (oleh protease) dan DNA (oleh endonuklease) rusak melalui beberapa jalur yang bersifat homeostatis atau patologis. Proses ini mempertahankan homeostatis ketika sel membahayakan kelangsungan hidup organisme, tetapi apoptosis tidak terjadi pada tingkat yang tepat atau dalam urutan yang benar ketika proses tersebut tidak lagi diatur. Kaspase memediasi proses tersebut melalui efek hilir dari aktivasi hulu oleh jalur intrinsik dan ekstrinsik, yang bekerja secara terpisah atau bersamaan. Topik ini menyoroti proses fisiologis apoptosis dari tingkat seluler hingga sistemik, dengan korelasi klinis terhadap kondisi patologis, yang menggabungkan literatur berbasis bukti terkini. Mekanisme apoptosis dibedakan dari nekroptosis, piroptosis, dan ferroptosis. Dalam beberapa dekade terakhir, studi penelitian ekstensif terus menjelaskan peran apoptosis dalam mengatur kematian sel dan implikasinya terhadap banyak kondisi medis yang diketahui (Akhtar and Bokhari, 2024).

Penelitian terkini menunjukkan bahwa apoptosis merupakan salah satu mekanisme kematian sel yang dominan, yang dirangkum di bawah ini (Bertheloot et al., 2021; Ketelut-Carneiro and Fitzgerald, 2022):

- Nekroptosis: Terjadi setelah aktivasi faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- α), yang memicu beberapa reseptor kematian sel.
- Piroptosis: Terutama memengaruhi integritas membran sel, melibatkan inflammasom untuk mengaktifkan kaspase.
- Apoptosis: Dibedakan oleh pelepasan sitokrom c dari mitokondria, secara imunologis tidak aktif dan non-litik.
- Ferroptosis: Fosfolipid peroksida yang bergantung pada zat besi terakumulasi dalam membran sel, yang menyebabkan kematian non-apoptotik.

Mengingat mediator aliran tengah yang umum, beberapa peneliti tidak membedakan nekroptosis dari apoptosis sebagai mekanisme yang terpisah. Sebaliknya, proses simultan tersebut disebut PANoptosis, ketika piroptosis, apoptosis, dan nekroptosis terjadi sebagai kematian sel terprogram. Selain itu, autophagy mengacu pada proses mencerna organel atau bagian sel lainnya melalui mesin lisosom, yang juga menyebabkan kematian sel. Beberapa bagian

apoptosis dianggap reversibel, disebut anastasis, terutama pada garis sel kanker (Mirzayans and Murray, 2020).

Proses apoptosis berbeda karena adanya rangkaian kematian sel terprogram. Sel yang sekarat mengalami penyusutan karena terganggunya sitoskeleton sel, yang sebagian besar disebabkan oleh kaspase. Sel menjadi sangat eosinofilik, menyusut dan menjauh dari sel tetangganya dengan hilangnya kontak sel ke sel. Inti sel yang sekarat berubah menjadi sangat basofilik. Ciri khas apoptosis adalah piknosis, di mana kromatin inti mengembun untuk membentuk 1 atau lebih massa yang berwarna gelap terhadap selubung inti. Pembubaran membran inti terjadi, dan endonuklease mengiris DNA menjadi fragmen pendek yang ukurannya berjarak teratur (karioreksis). Selanjutnya, sitoplasma dan inti yang terkondensasi ini pecah menjadi fragmen yang disebut badan apoptosis yang keluar dari sel. Makrofag kemudian membuang badan apoptosis ini dalam proses yang disebut eferositosis. Membran sel tetap utuh tanpa peradangan, tidak seperti nekrosis, piroptosis, atau ferroptosis, di mana pembengkakan dan peradangan sel umum terjadi. Makrofag menyingkirkan sel-sel apoptotik dengan cepat, dengan sedikit atau tanpa peradangan yang terjadi di jaringan sekitarnya. Dengan demikian, mekanisme ini dianggap tidak aktif secara imunologis (Sorice, 2022).

Proliferasi sel dan kematian sel terjadi secara seimbang di semua jaringan normal organisme multiseluler. Kematian sel normal ini, yang penting bagi perkembangan dan kesehatan sel, disebut apoptosis dan melibatkan jalur-jalur berikut. Semua jalur tersebut melibatkan aktivasi kaspase sebagai langkah terakhir. Secara lebih detail dijelaskan pada bagian berikut (Akhtar and Bokhari, 2024):

1. Jalur Intrinsik

Jalur ini diaktifkan saat sel mengalami stres dari dalam akibat berbagai faktor seperti kerusakan DNA akibat paparan sinar-X atau sinar UV, agen kemoterapi, hipoksia, akumulasi protein yang salah lipat di dalam sel seperti yang terlihat pada kondisi seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, atau penyakit Huntington, dan lain-lain. Saat sel mengalami stres, sitokrom c bocor dari ruang antarmembran mitokondria ke dalam sitosol, yang menyebabkan aktivasi kaspase 9. Pengaturan jalur ini diatur oleh gen Bcl-2 dan TP53 (Akhtar and Bokhari, 2024).

2. Jalur Ekstrinsik

Jalur ini dipicu saat sel menerima sinyal kematian dari sel lain. Jalur ekstrinsik terkait dengan reseptor, dan ligan dari sel lain mengikat reseptor kematian ini di permukaan sel, mengaktifkan apoptosis. Proses ini melibatkan reseptor permukaan sel berikut dan ligannya yang sesuai, yang akhirnya mengaktifkan kaspase 8, regulator utama yaitu sebagai berikut (Akhtar and Bokhari, 2024):

- **TNF- α :** TNF- α adalah sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan merupakan mediator ekstrinsik utama apoptosis. TNF- α mengikat reseptor TNFR1, sehingga mengaktifkan kaspase.
- **Fas:** Sel T menghasilkan reseptor permukaan yang disebut Fas, yang meningkatkan produksi selama infeksi. Setelah beberapa hari, limfosit T yang teraktivasi melepaskan ligan Fas. Ketika Fas mengikat ligan ini pada sel yang sama atau berbeda, apoptosis terjadi dengan mengaktifkan kaspase. Reseptor Fas, protein transmembran dari famili TNF, berinteraksi dengan FasL untuk mengaktifkan kaspase. Apoptosis membantu pembuangan limfosit T yang teraktivasi ketika infeksi telah sembuh.
- **Gen Bcl-2:** Terletak pada kromosom 18, gen antiapoptotik menghasilkan protein Bcl-2. Bcl-2 mengikat dan menghambat APAF-1, mencegah pelepasan sitokrom c dari mitokondria. Sitokrom c terdapat di antara membran mitokondria bagian dalam dan luar. Pelepasan sitokrom c menyebabkan pengikatannya dengan APAF-1, yang mengaktifkan prokaspase 9.
- **Gen penekan TP53:** Gen ini mengkode protein yang mengatur siklus sel dan mendorong penekanan tumor. Jika DNA rusak oleh radiasi pengion, agen kemoterapi, atau hipoksia, TP53 menghentikan sel dalam fase G1 siklus sel, mencegah proliferasi sel dengan DNA yang rusak dan memfasilitasi perbaikan DNA. Kerusakan DNA yang parah mendorong apoptosis dengan mengaktifkan gen apoptosis BAX. Produk gen BAX menonaktifkan gen antiapoptosis Bcl-2. Keseimbangan antara gen pro dan antiapoptosis mengatur proses tersebut (lihat Gambar. Perbaikan DNA dan Apoptosis).
- **Jalur sel T CD8+ sitotoksik:** Sel T CD8+ mengeluarkan perforin, yang menciptakan lubang pada sel target. Selanjutnya, sel T CD8+ mengeluarkan granzim, yang memasuki sel target melalui lubang-lubang ini dan mengaktifkan kaspase.
- **Kaspase:** Kaspase adalah sekelompok enzim yang bersifat protease. Kaspase ada di dalam sel dalam bentuk tidak aktif dan memerlukan pembelahan proteolitik agar menjadi aktif. Kaspase merupakan efektor utama respons apoptosis, yang diaktifkan oleh beberapa regulator, seperti yang dijelaskan di atas.

Kaspase inisiator meliputi kaspase 2, 8, 9, dan 10. Ketika diaktifkan, kaspase inisiator mengaktifkan kaspase efektor. Kaspase efektor meliputi kaspase 3, 6, dan 7. Kaspase efektor aktif membelah beberapa protein di dalam sel, yang menyebabkan kematian sel dan, akhirnya, fagositosis dan pembuangan serpihan sel. Dari semua kaspase, kaspase 3 adalah yang paling sering diaktifkan, yang mengkatalisis pembelahan protein seluler utama dan kondensasi kromatin. Kaspase juga mengaktifkan enzim DNase, yang menyebabkan fragmentasi DNA diikuti oleh fragmentasi internukleosomal (Akhtar and Bokhari, 2024).

Setelah kematian sel awal, beberapa pola molekuler terkait bahaya dan pola molekuler terkait patogen dilepaskan dari sel yang tereliminasi, menandakan mediator inflamasi tambahan tergantung pada jenis kematian sel dan apakah ada mekanisme lain yang terlibat. Akibatnya, apakah apoptosis sepenuhnya tidak aktif secara imunologis masih diperdebatkan. Protein apoptosis diyakini dihambat dalam beberapa kondisi patologis, terutama kanker, di mana apoptosis biasanya ditekan. Modulator ini adalah keluarga protein antiapoptotik yang disebut protein penghambat apoptosis. Katepsin D diyakini memicu apoptosis, terutama selama remodeling jaringan (Duarte-Olivenza et al., 2023; Michie et al., 2020).

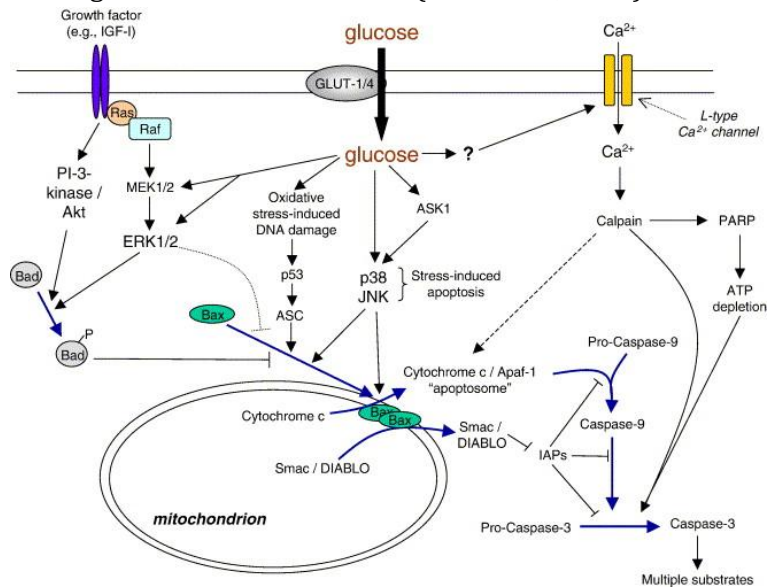
B. Apoptosis pada Diabetes Mellitus

Pengendalian pembelahan sel adalah proses yang diatur secara ketat yang melibatkan keluarga protein, yang disebut siklin dan kinase yang bergantung pada siklin (CDK). Singkatnya, siklin adalah protein yang ekspresinya bervariasi dengan tahap siklus sel. Mereka memiliki waktu paruh yang sangat pendek (~60 menit), dan mereka mengikat CDK yang diekspresikan secara konstitutif pada titik-titik penting dalam siklus sel. Inhibitor kinase yang bergantung pada siklin (CKI) diaktifkan oleh fosforilasi dan menghambat perkembangan siklus sel dengan menghalangi aktivitas CDK. Selama apoptosis, sel keluar dari siklus sel dan apoptosis dimulai sebelum masuk ke fase S. Masuk ke fase G1/S bergantung pada siklin D/CDK4,6 dan diatur secara negatif oleh p21cip1. Glukosa yang tinggi mendorong masuk ke fase G1 pada sel tubulus ginjal, yang kemudian menjalani setidaknya satu putaran mitosis lengkap sebelum penghentian pertumbuhan dan hipertrofi atau apoptosis. Konsentrasi glukosa yang tinggi meningkatkan ekspresi dan aktivasi (fosforilasi) p21Cip1 dan p27Kip1. Selain itu, aktivitas MAPK yang diinduksi glukosa tinggi dapat menstabilkan protein CKI. Penekan tumor p53 meningkatkan ekspresi p21Cip1 sebagai respons terhadap kerusakan DNA dan dapat memberikan hubungan antara hiperglikemia dan apoptosis. Namun, secara *in vivo*, kejadian yang mengarah pada penangkapan siklus sel dan apoptosis mungkin lebih kompleks. Di ginjal, hiperglikemia menyebabkan penangkapan G1 yang menyebabkan hipertrofi sel mesangial glomerulus dan sel epitel tubulus dengan tidak adanya apoptosis. Selain itu, apoptosis meningkat pada sel mesangial yang berasal dari tikus p27^{-/-} yang kekurangan faktor pertumbuhan, dan glukosa tinggi gagal menginduksi hipertrofi sel mesangial dan glomerulus pada tikus yang kekurangan p27Kip1. Tampaknya lokasi seluler kompleks siklin A-cdk2 sangat penting agar apoptosis dapat berlangsung. Siklin A-cdk2 nuklir bersifat proliferasif, sedangkan siklin A-cdk2 sitoplasma mendorong apoptosis. Bahasa Indonesia: Dimungkinkan untuk membayangkan respons seluler terhadap glukosa tinggi yang melibatkan akumulasi sitoplasma siklin A-cdk2 diikuti oleh apoptosis, tetapi mekanisme yang bertanggung jawab untuk efek ini tidak jelas.

Selain itu, karena glukosa tinggi menyebabkan fosforilasi p27Kip1 dan penangkapan siklus sel, ini dapat meningkatkan efek apoptosis siklin A-cdk2 sitoplasma. Menariknya, fosforilasi p27Kip1 yang diinduksi glukosa tinggi tampaknya bergantung pada stres oksidatif dan aktivasi p44/42 MAPK. Saat ini, data menunjukkan bahwa p21 dan p27 adalah protein prosurvival, dan ini dikonfirmasi oleh fakta bahwa hilangnya p21 menyebabkan peningkatan apoptosis pada karsinoma kolon. Lebih lanjut, p21Cip1 sitoplasma dapat mengikat pro-kaspase-3 dan mencegah aktivasi kaspase, sedangkan kaspase-3 aktif membelah sinyal impor nuklir dari p21 yang menyebabkan akumulasi cdk2. CDC2 memfosforilasi Bad pada Ser128 yang menyebabkan apoptosis, berbeda dengan fosforilasi Bad yang diinduksi faktor pertumbuhan pada Ser136 yang meningkatkan kelangsungan hidup. Untuk lebih memperumit masalah, protein penghambat apoptosis terkait-X (XIAP) menurunkan regulasi siklin A dan D1 dan meningkatkan regulasi p21Cip1 dan p27Kip1 pada sel endotel yang mengalami apoptosis. Pembelahan XIAP oleh kaspase menyebabkan penurunan sinyal anti-apoptotik oleh NF- κ B. Mekanisme serupa mungkin menjelaskan penurunan regulasi XIAP yang diinduksi glukosa tinggi dan peningkatan apoptosis pada sel epitel tubulus proksimal ginjal. Jadi, setidaknya di ginjal, peningkatan hipertrofi sel dan apoptosis dapat terjadi setelah paparan glukosa tinggi. Ini sebenarnya mencerminkan perjalanan klinis nefropati diabetik di mana hipertrofi tubulus diikuti oleh atrofi di akhir penyakit, tetapi keduanya dapat terjadi secara bersamaan (Allen et al., 2005).

Ada banyak laporan kematian sel yang diinduksi glukosa tinggi yang menunjukkan tumpang tindih yang signifikan dalam mekanisme yang dijelaskan. Memang, model untuk apoptosis yang diinduksi glukosa tinggi dapat diusulkan (Gambar 4). Respons seluler awal terhadap tantangan glukosa tinggi adalah pembentukan ROS dalam berbagai bentuk. Peristiwa awal dan kritis dalam kematian sel yang diinduksi glukosa tinggi ini memiliki beberapa tahap utama yang dimulai dengan aktivasi enzim utama dalam jalur poliol yang dapat dikaitkan dengan transporter glukosa di membran sel. Jalur poliol dan heksosamin yang diinduksi glukosa mungkin atau mungkin tidak secara langsung terkait dengan pembentukan ROS, tetapi mereka tentu saja berkontribusi pada beban oksidatif secara keseluruhan. Pembentukan spesies nitrogen reaktif, ketika dikombinasikan dengan ROS, dengan cepat menginduksi kematian sel apoptosis dan nekrotik melalui jalur yang bergantung dan tidak bergantung pada mitokondria. Permeabilitas membran mitokondria luar yang diinduksi Bax dan pelepasan sitokrom c adalah tahap penting dan ireversibel dalam pensinyalan apoptosis. Jelas bahwa glukosa tinggi memengaruhi beberapa tahap dalam pensinyalan apoptosis dan, pada sebagian besar jenis sel yang diteliti, mengakibatkan kematian sel dengan meningkatkan stres oksidatif dan nitrosatif,

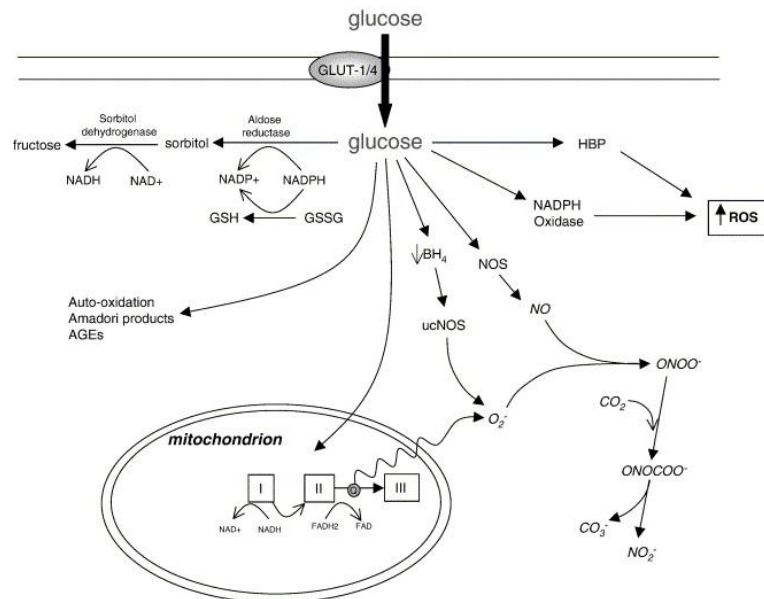
mengaktifkan protein keluarga Bcl-2 pro-apoptotik dan memulai kaskade kaspase. Penelitian lebih lanjut tentang jalur molekuler ini akan menghasilkan pemahaman yang lebih baik tentang penyebab komplikasi diabetes dan mewujudkan target baru untuk intervensi (Allen et al., 2005).



Gambar 4. Mekanisme apoptosis yang diinduksi glukosa tinggi. Konsentrasi glukosa tinggi mengaktifkan, baik secara langsung atau melalui ASK1, MAPK yang diinduksi stres seperti JNK dan p38 yang mendorong oligomerisasi Bax dan pelepasan sitokrom c dari mitokondria (Allen et al., 2005).

Salah satu respons sel yang paling awal terdeteksi terhadap tantangan glukosa tinggi adalah pembentukan spesies oksigen dan nitrogen reaktif. Glukosa tinggi menyebabkan stres oksidatif dan nitrosatif pada banyak jenis sel. Pembentukan superoksida oleh glukosa tinggi merupakan fenomena yang dijelaskan dengan baik dan muncul terutama melalui rantai transpor elektron mitokondria. Glukosa tinggi menyebabkan gangguan rantai transpor elektron pada kompleks III, yang mengakibatkan peningkatan oksidasi oksigen molekuler oleh koenzim Q yang menghasilkan anion superoksida. Dengan demikian, metabolisme glukosa yang biasanya efisien dapat, dalam situasi stres seperti hiperglikemia, menyebabkan pembentukan radikal bebas berlebih dan stres oksidatif. Sehingga masuk akal untuk berasumsi bahwa kombinasi stres oksidatif dan nitrosatif menyebabkan apoptosis dan nekrosis berbagai jenis sel. Memang, pembentukan superoksida dan oksida nitrat secara bersamaan mendukung produksi peroksinitrit (ONOO⁻). Protonasi ONOO⁻ menghasilkan asam peroksinitrit yang dapat terurai menghasilkan radikal hidroksil. Oksidasi ONOO⁻ oleh CO₂ menghasilkan nitrosoperoksikarbonat, suatu zat antara dengan waktu paruh yang tidak diketahui. Dekomposisi radikal berumur pendek ini

menghasilkan nitrogen dioksida dan anion karbonat yang menyebabkan reaksi oksidasi dan nitrasi lebih lanjut (Gambar 5) (Allen et al., 2005).



Gambar 5. Diagram skematik yang menggambarkan kemungkinan rute stres oksidatif dan nitrosatif yang diinduksi glukosa.

BAB III

INTERAKSI METABLISME GLUKOSA DAN APOPTOSIS

A. Hiperglikemia dan Stress Oksidatif

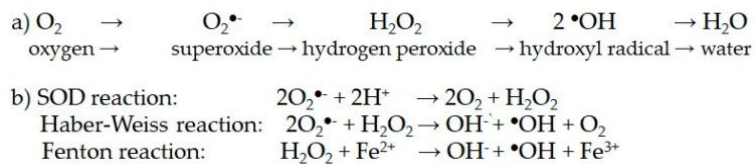
Bagian ini berfokus pada hubungan ganda dan timbal balik yang ada antara stres oksidatif, hiperglikemia, dan diabetes serta gangguan metabolik terkait. Metabolisme manusia menggunakan sebagian besar glukosa yang dikonsumsi dalam kondisi aerobik. Oksigen dibutuhkan dalam mitokondria untuk memperoleh energi, serta untuk aksi oksidase mikrosomal dan enzim pro-oksidan sitosolik. Hal ini tanpa henti menghasilkan sejumlah spesies oksigen reaktif (ROS). Meskipun ROS merupakan sinyal intraseluler yang diperlukan untuk beberapa proses fisiologis, akumulasinya menyebabkan stres oksidatif, hiperglikemia, dan resistensi progresif terhadap insulin. Keseimbangan pro-oksidan seluler versus antioksidan akan mengatur kadar ROS, tetapi stres oksidatif, hiperglikemia, dan kondisi pro-inflamasi saling memberi umpan balik dan relevansi interkoneksi cenderung meningkatkan kondisi tersebut. Hiperglikemia meningkatkan metabolisme glukosa kolateral melalui jalur protein kinase C, poliol, dan heksosamin. Selain itu, hal ini juga memfasilitasi autooksidasi glukosa spontan dan pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (AGE), yang pada gilirannya berinteraksi dengan reseptornya (RAGE). Proses yang disebutkan merusak struktur sel, yang akhirnya menyebabkan stres oksidatif yang semakin parah dengan hiperglikemia lebih lanjut, perubahan metabolik, dan komplikasi diabetes. NF κ B adalah faktor transkripsi utama yang terlibat dalam ekspresi sebagian besar mediator pro-oksidan, sementara Nrf2 adalah faktor transkripsi utama yang mengatur respons antioksidan. FoxO juga terlibat dalam keseimbangan, tetapi perannya masih kontroversial (González et al., 2023).

Metabolisme manusia mencakup banyak reaksi biokimia yang biasanya dikatalisis oleh enzim yang terjadi di dalam sel, atau dalam cairan fisiologis ekstraseluler, meskipun tidak hanya katalisis tetapi juga pengangkutan metabolit dan aktor lainnya dapat dipertimbangkan. Reaksi metabolisme memungkinkan fungsi organ dan seluruh tubuh yang benar, reaksi tersebut merupakan dasar molekuler kehidupan dan merupakan salah satu ciri utama kesehatan atau penyakit jika terjadi gangguan dalam reaksi ini (López-Otín et al., 2023; López-Otín and Kroemer, 2021). Metabolisme memungkinkan semua aktivitas seluler (yaitu, produksi energi dari nutrisi, menjaga integritas struktural sel dan jaringan, respons terhadap rangsangan eksternal dan internal, pertumbuhan, pembelahan sel, dan sebagainya). Rute katabolik utama bertanggung jawab atas transformasi nutrisi menjadi metabolit antara yang pada dasarnya digunakan (i) untuk

memperoleh energi yang dibutuhkan untuk proses anabolik, kontraksi otot, dan perubahan potensial membran (ii) untuk membangun unit makromolekul struktural (polisakarida struktural, fosfor, glikolipid, protein, dan asam nukleat), dan (iii) untuk membentuk modulator dan mediator untuk fungsi fisiologis tertentu (hormon, eikosanoid, kemokin, neurotransmitter, dan lainnya) (González et al., 2023).

Dari sudut pandang evolusi kuno, kemunculan oksigen (O_2) di atmosfer Bumi melambangkan keuntungan luar biasa bagi metabolisme energik organisme aerobik. Jumlah energi yang dapat diperoleh dari nutrisi jauh lebih tinggi dalam aerobiosis daripada dalam anaerobiosis. Sejak tahun 1783, Antoine-Laurent de Lavoisier menekankan penggunaan oksigen dalam respirasi hewan hidup: “Respirasi hanyalah pembakaran karbon dan oksigen yang lambat, mirip dalam segala hal dengan apa yang terjadi pada lampu atau lilin yang menyala, dan dari sudut pandang ini, hewan yang bernapas sebenarnya adalah tubuh yang mudah terbakar yang membakar dan menghabiskan dirinya sendiri” (Bandinelli, 2007).

Sel hewan menggunakan glukosa sebagai sumber energi utama, dan glikolisis sebagai jalur degradasi utama untuk memperoleh energi tersebut. Glikolisis aerobik menghasilkan piruvat, produk akhir dari jalur sintesis AsetilCoA (AcCoA) di dalam mitokondria. AcCoA memberi makan siklus Krebs untuk menghasilkan energi melalui reduksi kofaktor nikotinamida adenina dinukleotida (NADH) dan flavin adenina dinukleotida (FADH₂), yang mentransfer energinya ke fosforilasi oksidatif sintesis ATP melalui rantai transpor elektron (ETC). Menurut konsep biokimia dasar, proses ini menggabungkan glukosa dan oksigen sebagai mungkin dua molekul paling penting untuk pemeliharaan metabolisme energi hewan. Meskipun penggunaan oksigen dalam metabolisme merupakan hal yang baik bagi sel dalam hal energi, hal itu memiliki biaya yang relatif tinggi dari sudut pandang yang berkelanjutan. Oksidasi aerobik intraseluler glukosa dan biomolekul lainnya untuk menghasilkan karbon dioksida dan air tidak sepenuhnya bersih. Oksigen molekuler, bahkan dalam bentuk triplet oksigen yang paling stabil, memiliki dua elektron yang tidak berpasangan, dan ini menentukan kemunculan spesies oksigen reaktif (ROS) yang mudah sebagai subproduk yang tereduksi sebagian sebagai pengganti air. ROS berevolusi dari oksigen molekuler menjadi air menurut transferensi monoelektronik yang ditunjukkan dalam Skema 1. Superoksida ($O_2^{\bullet -}$) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) adalah ROS yang paling umum, karena keduanya merupakan produk normal dari begitu banyak enzim dan reaksi metabolisme. Namun, spesies reaktif lain yang lebih reaktif dan berbahaya seperti radikal hidroksil ($\bullet OH$), oksigen singlet, dan RNS (spesies nitrogen reaktif) juga terbentuk dalam kondisi yang sesuai (González et al., 2023).



Skema 1. (a) Reduksi monoelektronik dari oksigen atmosfer menjadi air; 3 spesies sentral dianggap sebagai ROS, meskipun sejumlah kecil oksigen tunggal juga terbentuk dalam reaksi Haber–Weiss dan juga harus dipertimbangkan; (b) Reaksi Haber–Weiss dan Fenton yang dikatalisis SOD dan spontan untuk interkonversi ROS (González et al., 2023).

Selain air, munculnya ROS adalah proses minor kolateral bahkan dalam mitokondria yang sehat, yang tidak dapat sepenuhnya dihilangkan. Pembentukannya melekat pada penggunaan ETC dan oksigen sebagai akseptor elektron. Sejumlah kecil anion superoksida dihasilkan dalam mitokondria dan sitosol, dan H₂O₂ dibentuk oleh banyak oksidase dan reaksi metabolisme sekunder. Superoksida diubah menjadi hidrogen peroksida oleh SOD. Selain itu, kedua ROS bereaksi satu sama lain karena reaksi spontan Haber–Weiss dan Fenton untuk menghasilkan ROS yang sangat berbahaya, seperti radikal hidroksil (•OH) atau oksigen tunggal, dengan potensi merusak dan mutagenik yang tinggi. Harman pertama kali mengusulkan teori radikal bebas untuk menghubungkan spesies reaktif ini dengan penyakit terkait penuaan. Meskipun teori ini tidak dapat sepenuhnya menjelaskan proses penuaan, peran kerusakan oksidatif dalam penurunan jaringan dalam perjalanan fungsionalnya dengan penuaan diterima secara luas (González et al., 2023).

Glukosa memiliki konsekuensi berupa stres oksidatif. Dari sudut pandang kimia, glukosa merupakan aldohexosa, sehingga merupakan molekul yang cukup reaktif. Modulasi glikemia dan pengaturan penyerapan glukosa oleh sel merupakan hal yang penting bagi kesehatan. Telah diketahui secara luas bahwa hiperglikemia menyebabkan gangguan metabolisme karena memicu jalur “abnormal” yang meningkatkan stres oksidatif pada jaringan manusia (Furukawa et al., 2004; Yaribeygi et al., 2019). Tinjauan terkini yang menekankan hubungan erat antara hiperglikemia, stres oksidatif, dan inflamasi telah dipublikasikan dalam sejumlah disfungsi dan patologi metabolisme manusia yang terkait dengan hati, jaringan adiposa, otot rangka, ginjal, sistem kardiovaskular, retina, sistem osteokartilaginosa, proses neurodegeneratif, dan penyakit sementara seperti preeklamsia selama kehamilan (Yaribeygi et al., 2019).

Di antara perubahan metabolik dan patologi yang dipromosikan oleh hiperglikemia pada organ dan jaringan yang disebutkan di atas dalam urutan yang disebutkan, hati menunjukkan penyakit hati berlemak non-alkohol yang ditandai dengan peningkatan stres oksidatif, peradangan, perkembangan resistensi insulin dan akumulasi lemak di jaringan hati. Jaringan adiposa aktif secara metabolik, mengandung makrofag dan sel stroma selain adiposit. Sel-sel tambahan ini menghasilkan adipokin untuk mengatur metabolisme karbohidrat dan sensitivitasnya terhadap insulin yang akhirnya mendukung proses peradangan dan hiperglikemia, yang melibatkan interkoneksi antara dislipidemia, obesitas, diabetes melitus (DM), stres oksidatif, dan peradangan. Adipokin utama yang terkait dengan aksi insulin di jaringan perifer adalah leptin, resistin atau adiponektin, yang berpartisipasi dalam pengaturan nafsu makan (Chen et al., 2020; Li and Shen, 2019).

Stres oksidatif dan hiperglikemia juga dikaitkan dengan kelemahan otot akibat ketidakseimbangan proteostasis otot, dan percepatan penurunan kapasitas fungsional dan kekuatan miosit (Viña et al., 2018). Selain berdampak langsung pada miosit dewasa, baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa konsentrasi glukosa yang tinggi menghambat proliferasi sel satelit, yang merupakan sel induk khusus otot (Furuichi et al., 2021). Dengan cara ini, hiperglikemia dapat secara aktif mengikis miosit yang sudah ada sebelumnya dan kemampuan regeneratif miofiber otot rangka. Ginjal adalah organ sel kaya mitokondria yang terus aktif, yang membuatnya rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia. Diketahui bahwa keadaan ini dapat mempercepat penyakit ginjal kronis. Pasien pada stadium lanjut penyakit ginjal kronis menunjukkan stres oksidatif, yang dikaitkan dengan hipertensi dan gangguan lainnya. Dengan demikian, berbagai agen farmakologis antioksidan (misalnya, N-asetilsistein, dan vitamin C dan E) yang ditujukan untuk mengurangi stres oksidatif digunakan sebagai agen terapeutik potensial untuk pasien penyakit ginjal kronis dewasa (Duni et al., 2019).

Disfungsi endotel merupakan perubahan utama yang terlibat dalam patogenesis pembuluh darah makrovaskular dan penyakit kardiovaskular berikutnya, mulai dari aterosklerosis hingga gagal jantung. Disfungsi ini sebagian besar terkait dengan peningkatan ekspresi molekul adhesi permukaan sel pada sel endotel dan sel imun darah yang menyebabkan kerusakan keseimbangan serum redoks, akumulasi ROS, stres oksidatif, dan hiperglikemia (Incalza et al., 2018). Mengenai retina, yang juga merupakan jaringan yang sangat oksidatif, stres oksidatif merupakan kontributor penting bagi patogenesis retinopati diabetik, yang merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes yang paling umum (Cecilia et al., 2019).